

PCT/HU2004/000062

REC'D 30 JUL 2004

WIPO

PCT



MAGYAR KÖZTÁRSASÁG

# ELSŐBBSÉGI TANÚSÍTVÁNY

Ügyszám: P0301906

A Magyar Szabadalmi Hivatal tanúsítja, hogy

EGIS GYÓGYSZERGYÁR RT., Budapest,

Magyarországon

2003. 06. 23. napján 23623/03 iktatószám alatt,

Biciklo[2.2.1]heptán-származékok felhasználása neuroprotektív hatású gyógyászati készítmények előállítására

című találmányt jelentett be szabadalmazásra.

Az idefűzött másolat a bejelentéssel egyidejűleg benyújtott melléklettel mindenben megegyezik.

Budapest, 2004. év 07. hó 13. napján

A kiadmány hitelélül: Szabó Emőke osztályvezető-helyettes

The Hungarian Patent Office certifies in this priority certificate that the said applicant(s) filed a patent application at the specified date under the indicated title, application number and registration number. The attached photocopy is a true copy of specification filed with the application.

**PRIORITY  
DOCUMENT**  
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)



703 1906

2003-06-23

2003 -06- 23

ELSŐBBSÉGI PÉLDÁNY

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

## SZOLGÁLATI TALÁLMÁNY

**BICIKLO[2.2.1]HEPTÁN-SZÁRMAZÉKOK FELHASZNÁLÁSA  
NEUROPROTEKTÍV HATÁSÚ GYÓGYÁSZATI KÉSZÍTMÉNYEK  
ELŐÁLLÍTÁSÁRA**

EGIS Gyógyszergyár Rt., Budapest

Feltalálók:

Gacsályi István	13 %	Budapest
Gigler Gábor	30 %	Budapest
Dr. Hársing László Gábor	2 %	Budapest
Dr. Lévy György	10 %	Budakeszi
Móricz Krisztina	16 %	Budapest
dr. Simó Annamária	19 %	Érd
dr. Szénási Gábor	10 %	Budapest

A bejelentés napja: 2003. 06. 23.

Találmányunk biciklo[2.2.1]heptán-származékok új gyógyászati felhasználására vonatkozik. Találmányunk tárgya közelebbről e vegyületek felhasználása neuroprotektív hatású gyógyászati készítmények előállítására.

Ismeretes, hogy a 2-helyzetben fenil-, fenil-alkil- vagy tienil-csoportot és dialkil-amino-alkoxi oldalláncot tartalmazó 1,7,7-trimetil-biciklo[2.2.1]heptán-származékok antikonvulzív, motilitásgátló, hexobarbitál narkózis potencírozó és analgetikus hatással rendelkeznek (2 065 122 GB szabadalmi leírás). E vegyületcsoport egyik kiemelkedő képviselője az (1R,2S,4R)-(-)-2-(2-dimetil-amino-etoxi)-2-fenil-1,7,7-trimetil-biciklo[2.2.1]heptán nemzetközi szabadnév: deramcyclane) a szabad bázis és gyógyászatilag alkalmas savaddíciós sói - különösen a fumarát - formájában a 212 547 HU sz. magyar szabadalmi leírásban kerültek ismertetésre.

A deramcyclane számottevő hatást mutatott a szorongás és depresszió különböző állatkísérletes modelljein. Vogel-féle ivási konfliktus tesztben 1 és 10 mg/kg dózisokban volt hatékony orális kezelést követően. Szociális interakciós modellben [File S.E. J. Neurosci Methods, 2, 219-238 (1980)] egyszeri intraperitoneális kezelés után már 0,7 mg/kg növelte a szociális interakciók időtartamát. Fény-sötét modellben [Crawley, J.N., Pharmacol. Biochem and Behavior, 15, 695-699, (1981)] 3 mg/kg dózisban rendelkezett anxiolitikus hatással egyszeri subcutan kezelés mellett. A kényszerbetegség modelljének tekintett golyótemetés teszten [Broekkamp, C.L. et. Al, Eur. J. Pharmacol. 126, 223-229, (1986)] 10 és 30 mg/kg orálisan adagolt deramcyclane fejtett ki számottevő aktivitást.

Emelt keresztlabirintus modellben azonban önmagában teljesen inaktív volt, a CCK agonista okozta szorongást azonban antagonizálta [Gacsályi et. al., Drug Dev. Res. 40, 333-348 (1997)].

A fent leírt anxiolitikus hatásokat kiegészíti antidepresszáns aktivitás is. A depresszió modelljeként ismert tanult kilátástalanság modellben [Grial et al., Biol. Psychiatry, 23, 237-242 (1988)] intraperitoneális adagolás után 1 és 10 mg/kg dózisokban a deramcyclane hatékonynak bizonyult.

Receptorprofilját tekintve a deramcyclane elsősorban a centrális 5-HT<sub>2C</sub> és 5-HT<sub>2A</sub> receptorokhoz kötődik. Ez a receptorprofil magyarázhatja az említett anxiolitikus és antidepresszáns hatásokat is [Gacsályi et. al., Drug Dev. Res. 40, 333-348, (1997)].

Igen nagy tisztaságú, a (III) képletű (1R,3S,4R)-3-[2-(N,N-dimetilamino-etil)]-1,7,7-trimetil-biciklo[2.2.1]heptán-2-ont 0,2 %-nál kisebb mennyiségben tartalmazó (II) képletű deramcyclane a 1 052 245 sz. európai szabadalmi leírásban került ismertetésre.

A (II) képletű deramcyclane N-metil-származéka a WO 98/17230 sz. nemzetközi közrebocsátási iratban került ismertetésre. Ez a vegyület értékes anxiolitikus tulajdonságokkal rendelkezik.

A deramcyclane 7-helyzetben hidroxil-csoportot tartalmazó származékai a 02/3410 sz. magyar szabadalmi bejelentésben kerültek ismertetésre. Ezek a vegyületek szintén anxiolitikus hatással rendelkeznek.

Találmányunk tárgya (I) általános képletű biciklo[2.2.1]heptán-származékok (mely képletben

R<sup>3</sup> jelentése hidrogénatom vagy hidroxil-csoport;

R<sup>1</sup> jelentése hidrogénatom vagy kis szénatomszámú alkil-csoport; és

R<sup>2</sup> jelentése kis szénatomszámú alkil-csoport)

és gyógyászati lag alkalmas savaddíciós sóik felhasználása neuroprotektív hatású gyógyászati készítmények előállítására.

Találmányunk alapja az a felismerés, hogy az (I) általános képletű vegyületek állatkísérletes modellben létrehozott globális agyi iszkémia következtében létrejött idegsejt pusztulást, valamint az ebből következő viselkedési paraméterben (spontán motilitás) bekövetkezett kóros változást kivédtek. Ez a hatás független a vegyület hatásmechanizmusától, valamint szorongás és stressz oldó hatásától, mivel a deramcycplane-hoz hasonlóan 5-HT<sub>2A/2C</sub> antagonistá tulajdonsággal is rendelkező ritanserin nem mutatott neuroprotektív hatást hasonló globális iszkémiás modellben (*Piera, M. J., et al, Lack of efficacy of 5-HT<sub>2A</sub> receptor antagonists to reduce brain damage after 3 minutes of transient global cerebral ischaemia in gerbils, Fundam. Clin. Pharmacol, 9: p. 562-568, 1995*). Ez a hatás alkalmassá teszi az (I) általános képletű vegyületek akut agyi és gerincvelői károsodások következtében kialakult állapotok kezelésére, így például agyvérzés (stroke), agyérgörcs, fej- és gerincvelő sérüléseket követő idegsejt pusztulás védelmére, valamint az idegsejt elhalás eredményeként kialakuló viselkedési paraméterek javítására, illetve esetleg krónikus neuron pusztulás következtében kialakult betegségek, mint például sclerosis multiplex, motoneuron betegség (amyotrophic lateral sclerosis, ALS), Creutzfeld-Jakob kór, stb. kezelésére.

A jelen szabadalmi leírásban használt kifejezések értelmezése a következő:

A „kis szénatomszámú alkil-csoport” kifejezésen egyenes- vagy elágazóláncú 1-4 szénatomot tartalmazó telített alifás szénhidrogén-csoportok értendők (pl. metil-, etil-, n-propil-, izopropil-, n-butil-, szekunder butil-csoport stb.).

A „gyógyászatiilag alkalmas savaddíciós sók” kifejezés gyógyászati szempontból megfelelő nem-toxikus szervetlen vagy szerves savakkal képezett sókra vonatkozik. A sóképzéshez pl. sósav, hidrogén-bromid, kénsav, foszforsav, ecetsav, hangyasav, tejsav, borkősav, borostyánkősav, mandulasav, almasav, maleinsav, fumársav, citromsav, benzolszulfonsav, p-toluolszulfonsav stb. alkalmazható. Előnyösek a fumársavval képezett sók.

Találmányunk egyik előnyös kiviteli alakja az (I) általános képletű vegyületek és gyógyászatiilag alkalmas savaddíciós sóik felhasználása akut iszkémás vagy traumás agyi és gerincvelő károsodások, különösen a szélütés különböző formái, vagy agyérögörcs, súlyos agyi érszűkület, baleseti fej- és gerincvelő sérülések esetében az idegsejt pusztulás és ennek funkcionális következményei súlyosságának csökkentésére alkalmas gyógyászati készítmények előállítására.

Találmányunk további előnyös kiviteli alakja az (I) általános képletű vegyületek vagy gyógyászatiilag alkalmas savaddíciós sóik felhasználása neurodegeneratív készítmények előállítására.

Találmányunk különösen előnyös kiviteli alakja az (I) általános képletű vegyületek vagy gyógyászatiilag alkalmas savaddíciós sóik felhasználása motoneuron betegség (ALS), szklerózis multiplex vagy Creutzfeld-Jakob kór kezelésére alkalmas gyógyászati készítmények előállítására.

Találmányunk további előnyös kiviteli alakja az (I) általános képletű vegyületek vagy gyógyászatiilag alkalmas sóik felhasználása szélütés (stroke) megelőzésére; a preventív kezelés az első szélütés követően indítható.

Az (I) általános képletű vegyületek neuroprotektív dózisa tág határokon belül változhat és az adott hatóanyag aktivitásától, a beteg testtömegétől, korától és

állapotától, a kezelendő betegség súlyosságától és az adagolás módjától függően a kezelő orvos állapítja meg. A napi neuroprotektív dózis előnyösen kb. 0,1 mg/kg és kb. 150 mg/kg, célszerűen kb. 1 mg/kg és kb. 150 mg/kg, különösen előnyösen kb. 10 mg/kg és kb. 150 mg/kg közötti érték.

(I) általános képletű vegyületként előnyösen a (II) képletű (1R,2S,4R)-(-)-2-(2-dimetil-amino-etoxi)-2-fenil-1,7,7-trimetil-biciklo[2.2.1]heptánt (deramcyclane) vagy gyógyászatilag alkalmas savaddíciós sóját, különösen előnyösen (1R,2S,4R)-(-)-2-(2-dimetilamino-etoxi)-2-fenil-1,7,7-trimetil-biciklo[2.2.1]-heptán-fumarátot alkalmazhatunk.

(I) általános képletű vegyületként továbbá előnyösen

(1R,2S,4R)-(-)-2-(2-metilamino-etoxi)-2-fenil-1,7,7-trimetil-biciklo[2.2.1]heptán;

(1R,2S,7R)-2-fenil-(2-metilamino-etoxi)-7-(hidroxi-metil)-1,7-dimetil-biciklo[2.2.1]heptán; vagy

(1R,2S,7R)-2-fenil-(2-etilamino-etoxi)-7-(hidroxi-metil)-1,7-dimetil-biciklo[2.2.1]heptán

vagy e vegyületek gyógyászatilag alkalmas savaddíciós sói alkalmazhatók.

Találmányunk legelőnyösebb kiviteli alakja szerint az (1R,2S,4R)-(-)-2-(2-dimetilamino-etoxi)-2-fenil-1,7,7-trimetil-biciklo[2.2.1]heptánt vagy gyógyászatilag alkalmas savaddíciós sóját, különösen az (1R,2S,4R)-(-)-2-(2-dimetilamino-etoxi)-2-fenil-1,7,7-trimetil-biciklo[2.2.1]heptán-fumarátot alkalmazzuk neuroprotektív hatású gyógyászati készítmények előállítására.

Találmányunk igen előnyös kiviteli módja szerint (I) általános képletű vegyületként legfeljebb 0,2 % (III) képletű (1R,3S,4R)-(-)-3-[2-N,N-(dimetilamino-etil)]-1,7,7-trimetil-biciklo[2.2.1]heptán-2-ont vagy gyógyászatilag alkalmas

savaddíciós sóját tartalmazó (II) képletű (1R,2S,4R)-(-)-2-(2-dimetilamino-etoxi)-2-fenil-1,7,7-trimetil-biciklo[2.2.1]heptánt vagy gyógyászatilag alkalmas savaddíciós sóját alkalmazunk.

A fenti kiviteli mód igen előnyös változata szerint (I) általános képletű hatóanyagként legfeljebb 0,2 % (III) képletű (1R,3S,4R)-(-)-3-[2-N,N-(dimetilamino-etil)]-1,7,7-trimetil-biciklo[2.2.1]heptán-2-on-fumarátot tartalmazó (II) képletű (1R,2S,4R)-(-)-2-(2-dimetilamino-etoxi)-2-fenil-1,7,7-trimetil-biciklo[2.2.1]-heptán-fumarátot alkalmazunk.

Találmányunk tárgya továbbá neuroprotektív hatású gyógyászati készítmény, amely hatóanyagként valamely (I) általános képletű vegyületet (mely képletben  $R^1$ ,  $R^2$  és  $R^3$  jelentése az 1. igénypontban megadott) vagy gyógyászatilag alkalmas savaddíciós sóját és inert gyógyászatilag alkalmas, szilárd vagy folyékony gyógyászati hordozóanyagokat és/vagy segédanyagokat tartalmaz.

A találmány szerinti gyógyászati készítmények a gyógyszergyártás szokásos módszereivel állíthatók elő. Eljárhatunk oly módon, hogy valamely (I) általános képletű vegyületet vagy gyógyászatilag alkalmas savaddíciós sóját inert, szilárd vagy folyékony gyógyászati hordozóanyagokkal és/vagy segédanyagokkal összekeverjük és galenikus formára hozzuk.

A fentiekben ismertetett hatóanyag gyógyszeres terápiában való alkalmazása történhet perorális adagolású gyógyszerformák, tehát tabletták, bevont tabletták, lágy- vagy keményszelatin kapszulák, illetve oldatos/szuszpenziós készítmények (pl. szirupok), de történhet parenterális adagolású gyógyszerformák, azaz különböző (szubkután, intramuskuláris, intravénás) injekciók/infúziók, rektális adagolású kúpok, vagy aeroszol típusú (pl. nazális) készítmények formájában. A készítmények hatóanyagleadása lehet azonnali,



amikor is a terápiás hatás időtartamát csak a hatóanyagok önmagában való hatástartalma határozza meg, de a készítmény hatóanyagleadás és a speciális összetételű gyógyszerformák alkalmazása révén időben elnyújtott, illetve időben késleltetett is lehet, amikor is a terápiás hatás időtartamának alakulását a készítményforma is befolyásolja (szabályozott hatóanyagleadású, nyújtott, illetve késleltetett hatóanyagleadású készítmények).

A készítmények kialakítása során a gyógyszerkészítmények gyártásánál szokásosan alkalmazott módszerek alkalmazhatók.

A tableta, illetve kapszula készítmények kialakítása során töltőanyagként tejcukor-féleségeket (monohidrát, anhidrát, porlasztva, szárított, stb.), mannitot, cellulóz-féleségeket (porított, mikrokristályos, stb.) alkalmazhatunk. Kötőanyagként zselatin, polivinil-pirrolidon (különböző mol tömegű), különböző cellulózéterek (hidroxipropil-cellulóz, hidroxipropil-metil-cellulóz, metil-cellulóz, etil-cellulóz, stb.), hidrolizált keményítők, különböző növényi gumik (gumi arabikum, guar gumi, stb.) alkalmazhatók vizes, vagy 1-4 szénatomszámú alifás alkoholos oldataikban, illetve ezen oldatok keverékében. Dezintegráns (szétesést elősegítő) segédanyagként keményítő féleségeket (burgonya, kukorica, búza, stb.), illetve az ún. szuper dezintegránsokat (karboxi-metil-cellulóz) [Ac-di-sol márkanévű kereskedelmi termék], karboxi-metil-keményítő Na [Primojel, Ultraamilopektin, Explo-Tab márkanévű kereskedelmi termékek], polivinil-poli-pirrolidont [Poliplasdone márkanévű termék], stb. alkalmazhatunk. Csúsztató, illetve gördülékenységjavító segédanyagként alkálifém-sztearátokat (magnézium-, kárium-sztearát), zsírsavakat (sztearinsav), különböző glicerideket (Precirol, Cutina H, márkanévű termékek, paraffin olajat, illetve szilikon olajokat, szilikonolaj emulziókat, talkumot, szilíciumdioxidot alkalmazhatunk.

A ható- és segédanyagok tablettázásra, illetve kapszulázásra való előkészítését nedves vagy száraz granulálási eljárással, illetve egyszerű porhomogenizálás után végezhetjük el.

Szabályozott hatóanyagleadású szilárd gyógyszerformák előállítása során a technika állása szerinti előállítási technológiák bármelyike alkalmazható. Így előállíthatók a különböző váztabletta típusú készítmények, amelyeknél retardizáló vázanyagként hidrofil polimerek (pl. hidroxipropil-cellulóz, hidroxipropil-metilcellulóz, karboximetil-cellulóz, poliakrilsav származékok, poliszacharozók [guar gumi, xanthan gumi], stb., illetve ezek keverékei) alkalmazhatók, vagy hidrofób polimerek, (pl. etilcellulóz, metakrilsav-észter kopolimerek, polivinilacetát, polivinil-butirál, stb. illetve ezek keverékei) alkalmazhatók, de a kioldódás lelassítására szolgáló mátrix kialakítható a hidrofil és hidrofób polimerek keverékeivel, illetve a polimer, anyagok és zsírszerű anyagok keverékeinek alkalmazásával is. A váztabletta típusú készítményeket többretegű tablettá formában is előállíthatjuk, a hatóanyagokat külön-külön rétegbe beágyazva, és ílymódon a hatóanyagok kioldódási profilja a hatóanyagok egyedi farmakokinetikai sajátságaihoz jobban hozzáigazíthatóak.

A találmány szerinti hatóanyagokat tartalmazó retard készítmények kialakíthatók bevont pellet típusú retard készítmény formában is. A pelleték előállítása a hatóanyagokból külön-külön, illetve a hatóanyagok keverékéből is elvégezhető. A pelleték előállítása az extrúziós szferonizációs, roto granulációs, vagy placebo pellekre való felrétegezési eljárásokkal egyaránt elvégezhető. A pelleték bevonása forgóréteges, vagy fluidizációs berendezésekben egyaránt megvalósítható. Bevonóanyagként vízben nem oldódó polimer anyagok szerves oldószeres (általában 1-3 szénatomszámú alifás alkoholok és/vagy 1-2 szénatomszámú többszörösen klórozott

szénhidrogének, és/vagy aceton és/vagy etilacetát, illetve ezek oldószerek keverékeinek) oldatai, illetve vizes diszperziói egyaránt alkalmazhatók.

A találmány szerinti hatóanyagokból kívánt esetben ozmotikus, vagy diffúziós-ozmotikus készítmények is kialakíthatók. Ebben az esetben a hatóanyagokból hidrofil polimereket (pl. hidroxipropil-metilcellulózt) is tartalmazható tablettákat állítunk elő, majd ezeket a tablettákat a technika állása szerinti módon a hatóanyagra nézve szemipermeábilis, (pl. cellulóz-acetát) vagy permeábilis (pl. aminometakrilát kopolimer) filmbevonattal bevonjuk, és a bevonaton furatot létesítünk, amelyen keresztül vizes közegben a hatóanyag ozmotikus kinyomódása megtörténhet.

Találmányunk tárgya továbbá (I) általános képletű vegyületek és gyógyászatilag alkalmas savaddíciós sóik felhasználása neuroprotektív hatású gyógyászati hatóanyagként.

Az (I) általános képletű vegyületek és gyógyászatilag alkalmas sóik előnyösen akut iszkémás vagy traumás agyi és gerincvelő károsodások, különösen a szélütés különböző formái, vagy agyérgörcs, súlyos agyi érszűkület, baleseti fej- és gerincvelő sérülések esetében az idegsejt pusztulás és ennek funkcionális következményei súlyosságának csökkentésére, vagy krónikus neurodegeneratív betegségek kezelésére, vagy motoneuron betegség (ALS), szklerózis multiplex vagy Creutzfeld-Jakob kór kezelésére, alkalmas gyógyászati hatóanyagként alkalmazhatók.

Találmányunk tárgya továbbá neuroprotektív gyógyászati kezelési eljárás oly módon, hogy a kezelésre rászoruló betegnek gyógyászatilag hatékony mennyiségben valamely (I) általános képletű vegyületet vagy gyógyászatilag alkalmas sóját, előnyösen (1R,2S,4R)-(-)-2-(2-dimetilamino-etoxi)-2-fenil-

-1,7,7-trimetil-biciklo[2.2.1]heptánt vagy gyógyászatilag alkalmas savaddíciós sóját adunk be.

Az (I) általános képletű vegyületek neuroprotektív hatását az alábbi tesztekkel igazoljuk. A tesztek során (I) általános képletű vegyületként (1R,2S,4R)-(-)-2-(2-dimetilamino-etoxi)-2-fenil-1,7,7-trimetil-biciklo[2.2.1]heptán-fumarátot (deramcyclane-fumarát) alkalmazunk.

A deramcyclane neuroprotektív hatását a két-oldali arteria carotisok lekötésével létrehozott globális agyi iszkémia modellen igazoltuk. Kísérleteinket 50-80 g testtömegű hím mongol futóegereken (gerbil) végeztük. A deramcyclane 3x30 mg/kg dózisát 0,4 % metil-cellulózban szuszpendálva, intraperitoneálisan adagoltuk a műtét előtt 1 órával, majd a műtétet követően 0,5 és 1,5 órával. A műtét alatt az állatokat éterrel elkábítottuk, a paratracheális régióban egy ventrális középső vágással szabaddá tettük mindkét oldalon az arteria carotisokat, elkülönítettük őket a vagoszimpatikus idegtörzstől és 3 percre érleszorító csipeszek segítségével leszorítottuk, majd felengedtük. Az állatok testhőmérsékletét a műtét folyamán ellenőriztük és fűtőpad, illetve infralámpa segítségével normál tartományban tartottuk ( $37,5 \pm 0,5$  °C).

Mivel ismert, hogy a globális iszkiémiát követően az állatok mozgásaktivitása jelentősen megnő és ez a változás szoros korrelációt mutat a hippocampusban tapasztalt sejtelhalással (*Gerhardt, S. C. et. al, Motor activity changes following cerebral ischemia in gerbils are correlated with the degree of neuronal degeneration in hippocampus, Behav. Neurosci. 102: p. 301-303, 1988*), mértük az állatok spontán motoros aktivitását a műtétet követő 4. napon egy szimmetrikus Y-útvesztőben (21.5 cm magas fallal határolt, 40 cm hosszú és 10 cm széles, 1-től 3-ig számozott karokkal). A mongol futóegereket egyesével az útvesztő középső részébe helyeztük, majd 5 percen át

regisztráltuk a karokba való belépések számát. Belépésnek tekintettük azt, amikor az állat mind a négy lábával belépett a karba és legalább a testhosszának megfelelő távolságot előrehaladt. A karból való kilépésnek azt tekinttük, amikor a gerbil mind a négy lábával elhagyta a kart. A statisztikai értékelés Kruskal-Wallis ANOVA-t követő nonparametrikus Mann-Whitney U-teszttel történt.

A viselkedési paraméter mérése után az állatokat nembutállal (60 mg/kg ip., 10 ml/kg) elaltattuk, majd a bal szívkamrán keresztül perfundáltuk az agyat fiziológias sóoldattal. A perfúziót 30 percig fixáló oldattal folytattuk (200 ml/állat), mely 0,1 % glutáraldehidet, 4 % paraformaldehidet és 0,2 % pikrinsavat tartalmazott 0,1 M foszfát pufferben (pH 7,4). A perfundálás után az állatok agyát óvatosan kiemeltük a koponyából és az előbb leírt fixáló oldatban tároltuk minimum 1 hétig 4 °C hőmérsékleten (hűtőszekrényben).

Koronális szekcióval a dorzális hippokampuszt tartalmazó agyrészekből 60 µm-es szeleteket vágunk fagyasztó mikrotom segítségével. A szeleteket 0,1 M-os foszfát-pufferben (pH=7,4) félóránként új mosóoldatba átrakva, rázatva mostuk 4-szer (lebegő agyszeletek), majd ezüstimpregnációs módszerrel megfestettük. Az ezüstimpregnációs módszer tartalmazott 2x5 perc előkészítő oldatban való tárolást (2 % NaOH és 0,875 % NH<sub>4</sub>OH), 10 perc impregnáló oldatban való tárolást (0,875 % NH<sub>4</sub>OH, 0,5 % AgNO<sub>3</sub>), 2x2 és 1x1 percig mosó oldatban történő mosást (0,5 % Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> és 0,01% NH<sub>4</sub>NO<sub>3</sub> 29,1 % etanol), 1 perc előhívást (1-1,5 % formaldehid és 0,01 % NH<sub>4</sub>NO<sub>3</sub> 9,9 % ethanol) és 3x3 perc fixálást 0,5 %-os ecetsavban. A megfestett agyszeleteket 0,1 M-os foszfát-pufferbe (pH=7,4), majd pedig krómzselatinba helyeztük, lemezekre vittük és dehidratáltuk (megszáritottuk), 10 percig xiloloztuk és DPX hisztológiai ragasztóval (Fluka) rögzítettük a fedőlemezeket.

A mindkétoldali hippocampusz CA1 régiójában bekövetkező sejtelhalás értékelése külön-külön, 6-os skála szerint történt a következőképpen:

0 pont = nincs sejtelhalás; 1 pont = 0-10 %-os sejtelhalás; 2 pont = 10-30 %-os sejtelhalás; 3 pont = 30-50 %-os sejtelhalás; 4 pont = 50-70 %-os sejtelhalás; 5 pont = 70-90%-os sejtelhalás; 6 pont = 90-100 %-os sejtelhalás. A vizsgálandó vegyülettel kezelt csoport állatainál mért pontok átlagát a kontroll állatoknál nyert érték százalékában fejeztük ki. A statisztikai értékelés nonparametrikus Mann-Whitney U-teszttel történt. Eredményeinket az 1. Táblázatban foglaltuk össze.

### 1. Táblázat

**Deramcyclane hatása mongol futóegerek hippocampusz CA1 régiójában és az állatok hipermotilitásra a kétoldali arteria carotis lekötésével létrehozott globális iszkémia modellben**

Kezelés	Dózis mg/kg ip.	CA1 elhalás (pont)	Hatás %	Belépések száma	Hatás %
Álműtött	-	-	-	40,25	-
Műtött	-	4,90	-	65,44 <sup>++</sup>	-
Műtött + deramcyclane	3x30	0,89**	-82 %	38,78**	-100

<sup>++</sup>  $p < 0,01$ , vs. álműtött, Mann-Whitney U-teszt,

\*\*  $p < 0,01$ , vs. műtött, Mann-Whitney U-teszt

Eredményeink azt igazolják, hogy a deramcyclane az alkalmazott dózisban jelentősen csökkentette az elpusztult idegsejtek arányát a hippocampusz CA1 régiójában és a szövettani hatással párhuzamosan a globális iszkémián átesett állatok mozgásaktivitását is a normális, az álműtött állatoknál tapasztalt értékre

csökkentette. A deramcyclane így nem csak a morfológiailag követhető sejtpusztulást védte, hanem a klinikailag jelentős viselkedési károsodásokat is jelentősen javította.

Állatkísérletes tapasztalataink alapján a deramcyclane meglepő módon kivédte a globális agyi iszkémia hatására létrejött idegsejt károsodást, valamint a sejtpusztulás következtében kialakult kedvezőtlen viselkedési változást. A deramcyclane ezen hatása nem volt előre látható, mivel a szintén 5-HT<sub>2A/2C</sub> hatásmechanizmussal is rendelkező, valamint állatkísérletekben a szorongásoldó hatású ritanserin nem hozott létre neuroprotektív hatást ezen a modellen.

Összefoglalva, a jelen találmányban leírt felismerés szerint a deramcyclane neuroprotektív hatással rendelkezik, mivel nagymértékben csökkentette az idegsejtek pusztulását a hippocampusz CA1 régiójában, valamint meggátolta az idegsejt-pusztulás következtében létrejövő mozgásaktivitás fokozódást négy nappal a nyaki verőerek lekötésével létrehozott globális agyi iszkémia után, mongol futóegerekben. Mindezek alapján a deramcyclane terápiás alkalmazása kedvező lehet akut iszkémás vagy traumás agyi és gerincvelői károsodásokban, mint pl. szélütés különböző formái, agyérgörcs, súlyos agyi érszűkület, baleseti fej és gerincvelő sérülések stb., az idegsejt pusztulás mértékének, ezáltal az idegsejt-pusztulás következtében kialakuló funkcionális következmények súlyosságának csökkentésére, továbbá krónikus neurodegeneratív betegségeken, mint pl. motoneuron betegség (ALS), multiplex sclerózis és Creutzfeld-Jakob kór, stb., vagyis minden olyan betegségben, kórképben vagy állapotban, amelyben az idegsejtek, vagy azok bizonyos részei bármilyen okból károsodnak vagy elpusztulnak, az idegsejt elhalás ütemének lassítására, ezáltal a betegség progressziójának késleltetésére.

Találmányunk további részleteit az alábbi példákban ismertetjük, anélkül, hogy a találmányt a példákra korlátoznánk.

### 1. példa

A gyógyszergyártás szokásos módszereivel alábbi összetételű tablettákat készítünk:

<u>Komponens</u>	<u>Mennyiség, mg/tabletta</u>
Deramcyclane	20
Kukoricakeményítő	90
Poli-(vinil-pirrolidon)	68
Magnézium-sztearát	<u>2</u>
Össztömeg	180

### 2. példa

A gyógyszergyártás ismert módszereivel alábbi összetételű zselatinkapszulákat készítünk:

<u>Komponens</u>	<u>Mennyiség, mg/tabletta</u>
Deramcyclane	20
Kukoricakeményítő	212
Aerosil®	5
Magnézium-sztearát	<u>3</u>
Össztömeg	240



### Szabadalmi igénypontok

1. (I) általános képletű biciklo[2.2.1]heptán-származékok

(mely képletben

$R^3$  jelentése hidrogénatom vagy hidroxil-csoport;

$R^1$  jelentése hidrogénatom vagy kis szénatomszámú alkil-csoport; és

$R^2$  jelentése kis szénatomszámú alkil-csoport)

és gyógyászatilag alkalmas savaddíciós sóik felhasználása neuroprotektív hatású gyógyászati készítmények előállítására.

2. Az 1. igénypont szerinti felhasználás akut iszkémás vagy traumás agyi és gerincvelő károsodások, különösen a szélütés különböző formái, vagy agyérögörcs, súlyos agyi érszűkület, baleseti fej- és gerincvelő sérülések esetében az idegsejt pusztulás és ennek funkcionális következményei súlyosságának csökkentésére alkalmas gyógyászati készítmények előállítására.

3. Az 1. igénypont szerinti felhasználás krónikus neurodegeneratív készítmények előállítására.

4. A 3. igénypont szerinti felhasználás motoneuron betegség (ALS), szklerózis multiplex vagy Creutzfeld-Jakob kór kezelésére alkalmas gyógyászati készítmények előállítására.

5. Az 1.-4. igénypontok bármelyike szerinti felhasználás **azzal jellemezve, hogy** (I) általános képletű vegyületként (1R,2S,4R)-(-)-2-(2-dimetilamino-etoxi)-2-fenil-1,7,7-trimetil-biciklo[2.2.1]heptánt (deramcyclane) vagy gyógyászatilag alkalmas savaddíciós sóját alkalmazzuk.

6. Az 5. igénypont szerinti felhasználás **azzal jellemezve, hogy** (I) általános képletű vegyületként (1R,2S,4R)-(-)-2-(2-dimetilamino-etoxi)-2-fenil-1,7,7-trimetil-biciklo[2.2.1]heptán-fumarátot (deramcycplane-fumarát) alkalmazunk.

7. Az 1. igénypont szerinti felhasználás **azzal jellemezve, hogy** (I) általános képletű vegyületként legfeljebb 0,2 % (III) képletű (1R,3S,4R)-(-)-3-[2-N,N-(dimetilamino-etil)]-1,7,7-trimetil-biciklo[2.2.1]heptán-2-ont vagy gyógyászatiilag alkalmas savaddíciós sóját tartalmazó (II) képletű (1R,2S,4R)-(-)-2-(2-dimetilamino-etoxi)-2-fenil-1,7,7-trimetil-biciklo[2.2.1]heptánt vagy gyógyászatiilag alkalmas savaddíciós sóját alkalmazunk.

8. A 7. igénypont szerinti felhasználás **azzal jellemezve, hogy** (I) általános képletű hatóanyagként legfeljebb 0,2 % (III) képletű (1R,3S,4R)-(-)-3-[2-N,N-(dimetilamino-etil)]-1,7,7-trimetil-biciklo[2.2.1]heptán-2-on-fumarátot tartalmazó (II) képletű (1R,2S,4R)-(-)-2-(2-dimetilamino-etoxi)-2-fenil-1,7,7-trimetil-biciklo[2.2.1]-heptán-fumarátot alkalmazunk.

9. Az 1-4. igénypontok bármelyike szerinti felhasználás **azzal jellemezve, hogy** (I) általános képletű vegyületként (1R,2S,4R)-(-)-2-(2-metilamino-etoxi)-2-fenil-1,7,7-trimetil-biciklo[2.2.1]heptánt,  
(1R,2S,7R)-2-fenil-(2-metilamino-etoxi)-7-(hidroxi-metil)-1,7-dimetil-biciklo[2.2.1]heptánt vagy  
(1R,2S,7R)-2-fenil-(2-etilamino-etoxi)-7-(hidroxi-metil)-1,7-dimetil-biciklo[2.2.1]heptánt  
vagy gyógyászatiilag alkalmas savaddíciós sóját alkalmazunk.

10. Neuroprotektív hatású gyógyászati készítmény, amely hatóanyagként valamely (I) általános képletű vegyületet (mely képletben  $R^1$ ,  $R^2$  és  $R^3$  jelentése az 1. igénypontban megadott) vagy gyógyászatilag alkalmas savaddíciós sóját és inert gyógyászatilag alkalmas szilárd vagy folyékony gyógyászati hordozóanyagokat és/vagy segédanyagokat tartalmaz.

11. A 10. igénypont szerinti, akut iszkémás vagy traumás agyi és gerincvelő károsodások, különösen a szélütés különböző formái, vagy agyérgörcs, súlyos agyi érszűkület, baleseti fej- és gerincvelő sérülések esetében az idegsejt pusztulás és ennek funkcionális következményei súlyosságának csökkentésére alkalmas gyógyászati készítmény.

12. A 10. igénypont szerinti, krónikus neurodegeneratív betegségek kezelésére alkalmas gyógyászati készítmény.

13. A 11. igénypont szerinti, motoneuron betegség (ALS), szklerózis multiplex vagy Creutzfeld-Jakob kór kezelésére alkalmas gyógyászati készítmény.

14. A 10.-13. igénypontok bármelyike szerinti gyógyászati készítmény, amely (I) általános képletű vegyületként (1R,2S,4R)-(-)-2-(2-dimetilamino-etoxi)-2-fenil-1,7,7-trimetil-biciklo[2.2.1]heptánt vagy gyógyászatilag alkalmas savaddíciós sóját tartalmaz.

15. A 14. igénypont szerinti gyógyászati készítmény, amely (I) általános képletű vegyületként (1R,2S,4R)-(-)-2-(2-dimetilamino-etoxi)-2-fenil-1,7,7-trimetil-biciklo[2.2.1]heptán-fumarátot tartalmaz.

16. (I) általános képletű vegyületek (mely képletben  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  jelentése az 1. igénypontban megadott) és gyógyászatilag alkalmas savaddíciós sóik felhasználása neuroprotektív hatású gyógyászati hatóanyagként.

17. A 16. igénypont szerinti felhasználás akut iszkémás vagy traumás agyi és gerincvelő károsodások, különösen a szélütés különböző formái, vagy agyérögörcs, súlyos agyi érszűkület, baleseti fej- és gerincvelő sérülések esetében az idegsejt pusztulás és ennek funkcionális következményei súlyosságának csökkentésére.

18. A 16. igénypont szerinti felhasználás, krónikus neurodegeneratív betegségek kezelésére.

19. A 16. igénypont szerinti felhasználás motoneuron betegség (ALS), szklerózis multiplex vagy Creutzfeld-Jakob kór kezelésére.

20. (1R,2S,4R)-(-)-2-(2-dimetilamino-etoxi)-2-fenil-1,7,7-trimetil-biciklo-[2.2.1]heptán és gyógyászatilag alkalmas savaddíciós sói felhasználása a 16.-19. igénypontok bármelyike szerinti indikációkban.

21. (1R,2S,4R)-(-)-2-(2-dimetilamino-etoxi)-2-fenil-1,7,7-trimetil-biciklo-[2.2.1]heptán-fumarát felhasználása a 16-19. igénypontok bármelyike szerinti indikációkban.

22. Neuroprotektív gyógyászati kezelési eljárás azzal jellemezve, hogy a kezelésre rászoruló betegnek gyógyászatilag hatékony mennyiségben valamely (I) általános képletű vegyületet vagy gyógyászatilag alkalmas sóját, előnyösen (1R,2S,4R)-(-)-2-(2-dimetilamino-etoxi)-2-fenil-1,7,7-trimetil-biciklo[2.2.1]-heptánt vagy gyógyászatilag alkalmas savaddíciós sóját adunk be.

---

EGIS GYÓGYSZERGYÁR RT.

(39)



A handwritten signature in dark ink, appearing to be "Orbán István".

Dr. Orbán István

vezérigazgató

A handwritten signature in dark ink, appearing to be "Blaskó Gábor".

Dr. Blaskó Gábor

kutatási igazgató

A small, handwritten mark or signature at the bottom left of the page.

903 1906

## KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

### BICIKLO[2.2.1]HEPTÁN-SZÁRMAZÉKOK FELHASZNÁLÁSA NEUROPROTEKTÍV HATÁSÚ GYÓGYÁSZATI KÉSZÍTMÉNYEK ELŐÁLLÍTÁSÁRA

EGIS Gyógyszergyár Rt., Budapest

A bejelentés napja: 2003.06.23.

#### KIVONAT

A találmány tárgya (I) általános képletű biciklo[2.2.1]heptán-származékok  
(mely képletben

$R^3$  jelentése hidrogénatom vagy hidroxil-csoport;

$R^1$  jelentése hidrogénatom vagy kis szénatomszámú alkil-csoport; és

$R^2$  jelentése kis szénatomszámú alkil-csoport)

és gyógyászatilag alkalmas savaddíciós sóik felhasználása neuroprotektív  
hatású gyógyászati készítmények előállítására.

EGIS GYÓGYSZERGYÁR RT.

(39)

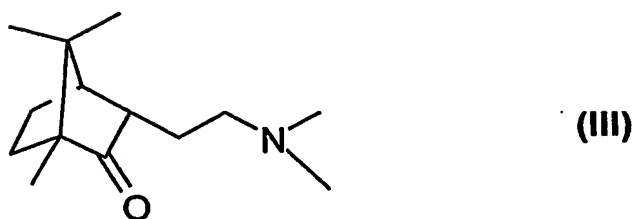
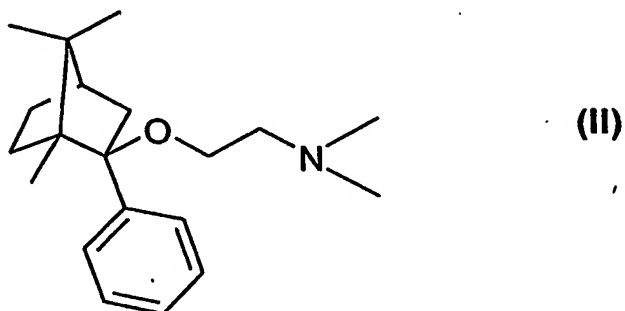
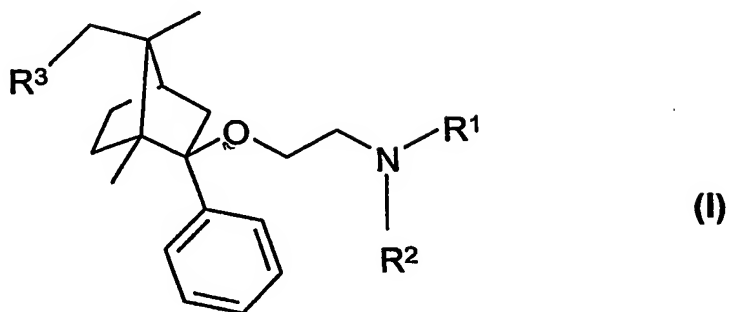



  
Dr. Orbán István


vezérigazgató


  
Dr. Blaskó Gábor

kutatói igazgató



EGIS GYÓGYSZERGYÁR RT.   
(39)

  
Dr. Orbán István  
vezérigazgató

  
Dr. Blaskó Gábor  
kutatási igazgató

